

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

A 61 k, 5/00

C 01 b, 25/32

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

30 h, 12/02

12 i, 25/32

10

11

Offenlegungsschrift 2131 666

21

Aktenzeichen: P 21 31 666.5

22

Anmeldetag: 25. Juni 1971

43

Offenlegungstag: 10. Februar 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 26. Juni 1970

33

Land: V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen: 50339

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Dicalciumphosphat

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: National Aeronautics and Space Administration, Washington

Vertreter gem. § 16 PatG: Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D. F., Dr.;
Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Patentanwälte,
8000 München

72

Als Erfinder benannt Rubin, Bernard, Belmont; Childress, James D.,
Arlington; Mass. (V. St. A.)

T 2131666

2131666

Patentanwälte
Dr. Ing. Walter Abitz
Dr. Dieter F. Morf
Dr. Hans - A. Brauns
8 München 86, Pioniersstr. 28

25. Juni 1971
F-237

NATIONAL AERONAUTICS AND SPACE ADMINISTRATION
NASA Headquarters, Washington, D.C., V.St.A.

Verfahren zur Herstellung von Dicalciumphosphat
~~und zum Ablagern der Bestandteile des Zahnschmelzes~~
auf Zahnoberflächen geteilt am 24.9.71 Mi
24.9.71

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Calciumphosphaten, die sich bei der biologischen Knochenbildung bilden. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf die Herstellung von Dicalciumphosphat, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Brushit), einem Vorläufer des Hydroxyapatits, der ein Hauptbestandteil des Zahnschmelzes ist. Die Erfindung stellt ein Verfahren zum Ausfällen von Calciumphosphatkristallen aus einem Nährgel und zur Anwendung des Calciumphosphat-Abscheidungsverfahrens auf die Ausbesserung schwacher oder schadhafter Zähne zur Verfügung.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Ablagerung der Bestandteile des Zahnschmelzes auf mechanisch schwachen, schadhafte oder beschädigten Zähnen zur Verfügung zu stellen. Bisher wurden Fehler im Zahnschmelz, Hohlräume, Zahnfülle usw. ausgebessert, indem man die schwache oder

schadhafte Stelle entfernte, so dass sie mit Stoffen, wie Amalgamen oder Porzellanen, gefüllt werden konnte, wie es in den USA-Patentschriften 3 367 788 und 3 247 593 beschrieben ist.

Diese bekannten Methoden leiden an dem Nachteil, dass zum Ersatz der schadhaften Stelle Fremdstoffe verwendet werden, die nach dem Entfernen des schadhaften Teils in den Zahnhohlraum eingekittet werden müssen. Weder Silberamalgam noch synthetisches Porzellan sind die gleichen Stoffe wie Hydroxyapatit, aus dem der natürliche Zahn besteht.

Die biologische Knochenbildung, wie sie bei höheren Tieren stattfindet, beruht auf der Ausfällung und dem Kristallwachstum von Calciumphosphaten aus einem übersättigten Serum oder Gel. In ausgereiften Knochen und Zähnen liegt das Calciumphosphat im allgemeinen in Form von Hydroxyapatit, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, vor. Der Hydroxyapatit ist zwar diejenige Mineralmodifikation, die in ausgereiften Knochen und Zähnen vorkommt; es wird jedoch angenommen, dass diese Verbindung nicht notwendigerweise die erste Modifikation ist, die sich bei der biologischen Knochenbildung abscheidet.

Man nimmt an, dass als erste Modifikation Dicalciumphosphat ausfällt, und dass dieses dann in Hydroxyapatit umgewandelt wird. Dicalciumphosphat ist daher ein Vorläufer für Hydroxyapatit und geht bei alkalischen pH-Werten in Hydroxyapatit über, während es sich bei neutralen oder sauren pH-Werten in andere Calciumphosphate umwandelt.

Die Erfindung stellt ein Verfahren zum Aufbringen von Dicalciumphosphat/Apatit auf die Oberfläche von Zähnen zur Verfügung. Die Umwandlung des Dicalciumphosphats in Hydroxyapatit erfolgt bei oder nach der Abscheidung und führt schliesslich dazu, dass die Zahnoberfläche sich mit Hydroxyapatit überzieht. Der technische Fortschritt der Erfindung gegenüber bisher bekannten Zahnausbesserungsverfahren liegt daher darin,

dass nicht Silberamalgam, Porzellan oder sonstige Fremdstoffe auf den Zähnen abgelagert werden, sondern natürlicher Hydroxyapatit. Ferner wird erfindungsgemäss der Apatit durch Aufwachsen auf den Zahnschmelz selbst gezüchtet, und man benötigt daher keinen Kitt, Klebstoff usw. Die Ausbesserung erfolgt vielmehr in ähnlicher Weise wie das natürliche Wachstum der Zähne.

Um die Dicalciumphosphatkristalle herzustellen, die sich dann in Hydroxyapatit umwandeln, wird eine Geldiffusionsmethode angewandt. Mit Hilfe dieser Geldiffusionsmethode lassen sich die Bestandteile des Zahnschmelzes auf der Oberfläche von schwachen oder schadhaften Zähnen ablagern, wodurch die schwachen oder schadhaften Teile mit neuem Zahnschmelz bedeckt und dadurch wirksam ausgebessert werden.

Das Geldiffusionssystem wird folgendermassen hergestellt: Als Grundstoff dient ein gelatinöser Stoff, wie Phosphationen enthaltendes Kieselsäuregel. Auf die Oberfläche dieses Gels wird eine Lösung eines löslichen Calciumsalzes, wie $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, aufgetragen. Durch Diffusion von Calciumionen in das Gel und nachfolgende Reaktion mit den Phosphationen in dem Gel entstehen Dicalciumphosphatkristalle. Schliesslich erfolgt die Umwandlung des Dicalciumphosphats in Hydroxyapatit.

Wenn das Gel und die Calciumsalzlösung auf die schadhafte Oberfläche eines Zahns aufgetragen werden, lagern sich die Dicalciumphosphatkristalle auf der Zahnoberfläche ab und gehen dabei oder danach in Hydroxyapatit über, so dass der schadhafte Teil schliesslich mit Hydroxyapatit überzogen wird.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens ist der gelatinöse Stoff so zusammengesetzt, dass er hinsichtlich seines pH-Wertes und seiner Toxizität mit dem Mund verträglich ist. Als gelatinöses Medium kann man z.B. ein aus Natriummetasilicat und Phosphorsäure hergestelltes Natriumsilicatgel verwenden. Ebenso kann man andere Gele verwenden, wie z.B.

"Carbopol" (ein synthetisches hydrophiles Kolloid, hergestellt von der B.F. Goodrich Company), Gelatine oder andere organische Stoffe, die in Gegenwart von Säuren durch Polymerisation in einen gelatinösen Stoff übergehen.

Wenn sich die Calciumphosphate direkt auf dem Zahn an Ort und Stelle bilden sollen, wird das Gel auf die Zahnoberfläche aufgetragen, und auf das Gel wird eine übersättigte Lösung eines löslichen, nicht-toxischen Calciumsalzes aufgestrichen.

B e i s p i e l 1

Ein Gel wird folgendermassen hergestellt: Eine Lösung von 43,2 g $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in 250 ml Wasser wird mit einem Gemisch aus gleichen Raumteilen 0,3-molarer Phosphorsäure und 0,1-molarer Fluorwasserstoffsäure versetzt, bis der pH-Wert 6,5 beträgt. 40 ml der zähflüssigen Lösung werden in ein Reagenzglas gegossen und 24 Stunden auf 40°C gehalten. Nach 24 Stunden ist die Gelbildung beendet. Man lässt eine 0,5-molare Lösung von $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ als Nährlösung sorgfältig auf der Oberfläche des Gels schwimmen und beobachtet nach mehreren Minuten das Auftreten eines dichten weissen Niederschlages unter der Grenzfläche zwischen dem Gel und der Nährlösung. Das Reagenzglas wird mit einem Stopfen verschlossen und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach 2 Monaten haben sich an der Grenzfläche winzige durchsichtige Kristallite gebildet. Einige Kristallite wachsen langsam zu Flächengebilden von verschiedenen Formen zusammen, von denen das grösste eine Länge von etwa 13 mm aufweist. Eine Probe des kristallinen Flächengebildes wird mit dem Spatel entnommen und gründlich mit Wasser gewaschen.

Bei der Analyse der Probe mit einer Elektronenstrahl-Mikrosonde ergibt sich, dass die Probe aus Calciumphosphat mit einem Fluorgehalt von weniger als 100 ppm besteht. Durch Röntgenbeugung wird das Material als Dicalciumphosphat identifiziert. Durch das Laue-Reflexionsdiagramm wird die Einkristall-Be-

schaffenheit der Probe bestätigt.

B e i s p i e l 2

Ein Gel wird nach Beispiel 1 hergestellt und mit einer übersättigten Lösung von $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Nach dem Erscheinen des dichten weissen Niederschlages werden Niederschlag und Gel aus dem Reagenzglas entfernt und in einer verschlossenen Flasche heftig geschüttelt, um das Gel zu zerstören. Das so erhaltene Gemisch wird auf dem Filter getrocknet und eine Probe durch Röntgenbeugung analysiert. Der Vergleich dieser Probe mit einer Normprobe aus Fluorapatit ergibt, dass der dichte weisse Niederschlag aus Fluorapatit, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$, besteht. Dieses Beispiel beweist die gemeinsame Existenz von Dicalciumphosphat- und Apatitkristallen, ebenso wie bei der Bildung von Zahnstein das verkalkte Material, welches sich auf dem Zahn ansammelt und als ätiologisches Agens für periodontale Erkrankungen wirkt.

Da der Erfindung die Aufgabe zugrunde liegt, ein Verfahren zur Ausbesserung oder Erhaltung der Zähne zu entwickeln, erläutern die folgenden Beispiele, wie solche Ausbesserungen in der Praxis durchgeführt werden können.

B e i s p i e l 3

Zahnfäule kann beseitigt werden, indem man (1) den Zahnzerfall behandelt und die Zerfallsprodukte aus dem Hohlraum auf chemische und/oder mechanische Weise bei geringstmöglichem Bohren und Abtragen von vorhandenem Zahnschmelz entfernt, (2) den entstandenen Hohlraum mit einem geeigneten Material füllt, (3) die Zahnoberflächen, auf denen Apatit gezüchtet werden soll, vorbereitet (z.B. durch Aufrauen), (4) die Oberflächen mit dem oben beschriebenen Nährgel überzieht, (5) auf diesen Überzug eine Schicht aus absorbierendem Material aufträgt, welches die oben genannte Calciumsalzlösung enthält, (6) den Zahn und die Überzüge mit einer zeitweiligen Kappe bedeckt und

(7) nach einigen Tagen die Kappe abnimmt und die Zahnoberfläche auf übliche Weise nach Bedarf poliert. Die Verfahrensstufen (3) bis (7) können so oft wie erforderlich wiederholt werden, um die gewünschte Zahnoberfläche herzustellen.

B e i s p i e l 4

Dünnere, schwächer Zahnschmelz kann durch Züchtung von Apatit auf dem bereits vorhandenen Zahnschmelz gemäss den Verfahrensstufen (3) bis (7) des Beispiels 3 und Wiederholung dieser Verfahrensstufen bis zur Erzielung der gewünschten Wirkung verstärkt werden.

National Aeronautics and
Space Administration

F-237

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Dicalciumphosphat, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - (a) einen Phosphationen enthaltenden gelatinösen Stoff herstellt und
 - (b) als Nährlösung auf den gelatinösen Stoff eine wässrige Calciumsalzlösung aufbringt und Calciumionen in den gelatinösen Stoff unter Bildung von Dicalciumphosphat-kristallen hineindiffundieren lässt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als gelatinösen Stoff Kieselsäuregel verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Durchführung der Stufe (a) zu einer wässrigen Lösung von $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ein Gemisch aus verdünnter Phosphorsäure und verdünnter Fluorwasserstoffsäure bis zur Erreichung eines geeigneten pH-Wertes von beispielsweise 6,5 und zur Bildung des gelatinösen Stoffes zusetzt.
4. Verfahren zum Ablagern der Bestandteile des Zahnschmelzes auf Zahnoberflächen, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - (a) auf die Zahnoberfläche einen Phosphationen enthaltenden gelatinösen Stoff aufträgt, der einen mit dem Mund verträglichen pH-Wert aufweist und
 - (b) auf den gelatinösen Stoff eine wässrige Lösung eines löslichen Calciumsalzes, wie $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, aufstreicht